



肝臓のSirt1の欠損は、メスにおいてのみ非アルコール性脂肪肝炎を悪化させる

著者	白井 勇太
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15651号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58336

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 肝臓の Sirt1 の欠損は、メスにおいてのみ非アルコール性脂肪肝炎を悪化させる

..... 東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

..... 内科病態学講座 糖尿病代謝内科学分野

氏名 白井 勇太

Sirtuin 1 (Sirt1)はクラス III ヒストン脱アセチル化酵素ファミリーに属する、NAD 依存性脱アセチル化酵素であり、炎症や酸化ストレスに関わる重要な蛋白として知られている。本研究で、本研究は誘導的肝臓特異的 Sirt1 ノックアウト (iLS1KO) マウスを作成し、Sirt1 が肝臓において炎症や酸化ストレスに及ぼす影響を検討した。まず高脂肪食負荷が対照マウスの肝臓に及ぼす影響を検討したところ、オスの対照マウスでは脂肪蓄積、炎症細胞浸潤、肝細胞風船様変化といった NASH (nonalcoholic steatohepatitis ; 非アルコール性脂肪肝炎) の所見が、メスに比してより顕著に認められた。一方で、高脂肪食負荷を行った iLS1KO マウスでは、メスのみが対照に比べ NASH の増悪を示し、オスでは対照マウスに認められたのと同程度の NASH の所見であった。メスの iLS1KO マウスで認められた NASH 増悪の分子機序として、酸化ストレスと炎症の増大が関与していることが明らかとなった。さらに、野生型のマウスにおいて、内因性の肝臓の Sirt1 発現はオスに比べてメスで多いこと、そしてその性差は高脂肪食負荷によりさらに拡大することを見出した。両側卵巣摘出術を行うことでメスの肝臓 Sirt1 発現が低下したことや、肝培養細胞における Sirt1 発現がエストロゲン投与で増加したことから、エストロゲンがメスにおける Sirt1 の高発現の要因と考えられた。これらの結果から、Sirt1 はメスマウスにおいて肝臓の酸化ストレスと炎症を抑制することで、NASH の進展抑制に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上より、肝臓の Sirt1 は NASH 発症の性差に寄与しているものと考えられる。